

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Е. С. Горобец, С. П. Свиридова, 1998
УДК 616-006.04-089.168.1-06

Е. С. Горобец, С. П. Свиридова

СИНДРОМ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ, СЕПСИС И ПОЛИОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

НИИ клинической онкологии

Сепсис — редкое и тяжелое осложнение онкологических заболеваний, развивающееся в процессе хирургического, лекарственного, лучевого или комбинированного лечения. Сепсис может возникнуть при распаде опухоли, генерализации опухолевого процесса и т. п.

Для онкологических больных характерны низкие компенсаторно-приспособительные реакции организма, в частности сниженная иммунореактивность [10]. Специфика онкологических операций во многом состоит в обширности и высокой травматичности. Нередки расширенные и комбинированные вмешательства с резекцией и удалением нескольких органов (до 5—6 и даже более). Широкое иссечение регионарных лимфатических коллекторов современная онкохирургия считает необходимым атрибутом всех непаллиативных хирургических вмешательств. В результате удлиняется время операций, они становятся высокотравматичными, сопровождаются значительной кровопотерей, нарушениями регионарного лимфотока и др., что в свою очередь создает условия для развития и генерализации инфекции. Массивная травма и анестезия усугубляют иммуносупрессию. Не последнюю роль играет поступление в кровоток продуктов массивного цитолиза, неизбежно сопровождающего операции подобной травматичности.

По мере накопления сведений о патогенезе сепсиса стала ясна необходимость приведения к современному уровню используемых терминов и понятий [7, 9]. До сих пор среди клиницистов нет единого понимания и использования терминов «сепсис», «септицемия», «бактериемия», «септический синдром», «эндотоксемия» и др. [4, 5].

Прогресс в области знаний о сепсисе, достигнутый в течение последних 10—15 лет, позволил Согласительной конференции American College of Chest Physicians и Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) в 1992 г. [9] принять общую основу для постановки и решения

CLINICAL INVESTIGATIONS

E. S. Gorobets, S. P. Sviridova

SYSTEMIC INFLAMMATION SYNDROME, SEPSIS AND MULTIPLE ORGAN FAILURE IN CANCER PATIENTS

Research Institute of Clinical Oncology

Sepsis is a frequent and severe complication of cancer developing during surgery, chemotherapy, radiotherapy or combined modality cancer treatment. Sepsis may develop due to tumor decay, disease generalization etc.

Cancer patients have poor compensation and adaptation reactions, in particular, decreased immunoreactivity [10]. Cancer surgery is characterized by wide and traumatic intervention. Wide and combined procedures may involve resection and dissection of several organs (up to 5-6 and more). Extensive dissection of regional lymph collectors is a necessary element of all non-palliative surgical procedures. For these reasons the surgical procedures are characterized by long duration and high traumatism, heavy blood loss, impairment of regional lymph flow etc. which may result in infection development and generalization. Release of mass cytotoxic products into circulation unavoidable in cancer surgery also contributes to this process.

As our knowledge of sepsis pathogenesis was growing it became clear that some terms and notions needed a more accurate definition [7, 9]. There is no common understanding of such terms as "sepsis", "septicemia", "bacteremia", "septic syndrome", "endotoxemia" etc. [4, 5].

The progress in the knowledge of sepsis achieved over the last 10-15 years made the essential basis for the Consensus Conference of American College of Chest Physicians and Society of Critical Medicine (ACCP/SCCM) in 1992 to work out a common viewpoint on sepsis problems and relevant terms needed for better mutual understanding. The notions and terms adopted by the conference are commonly recognized to-day.

Systemic inflammation reaction is a key notion of sepsis pathogenesis. Systemic inflammation reaction syndrome (SIRS) plays an important part in development of multiple organ failure (MOF) including that of non-septic origin [6, 8-10, 22].

проблем, связанных с сепсисом, а также единую терминологию, без которых невозможно достичь взаимопонимания между специалистами. В настоящее время понятия и положения, выработанные этой конференцией, считаются общепринятыми.

Одно из ключевых представлений о патогенезе сепсиса — это понятие о системной воспалительной реакции. Синдрому системной воспалительной реакции (ССВР) также отводится ведущая роль в развитии полиорганной недостаточности (ПОН), причем не только септического происхождения [6, 8—10, 22].

Системную воспалительную реакцию считают универсальным механизмом развития сепсиса [10, 25]. Что касается бактериемии, то, по современным представлениям, она не только не может служить синонимом сепсиса, но выявляется не чаще чем в 50% случаев [3, 18, 23]. В настоящее время доказано, что причиной расстройств функции органов при сепсисе является не инфекция как таковая, а собственная системная воспалительная реакция организма, при которой освобождение эндогенных молекулярных веществ, провоцируемое инфекцией, оказывается фактором, повреждающим эндотелий внутренних органов. При нормальном состоянии организма эти вещества участвуют в процессах адаптации [8—10].

Целый ряд патологических состояний, таких, как панкреатит, жировая эмболия, шок, ишемия и различные формы травм с повреждениями тканей, способны привести к физиологическим изменениям, напоминающим сепсис. В основе этих изменений лежит ССВР несептического происхождения [9, 10, 22].

Согласительная конференция ACCP/SCCM приняла следующие определения и количественные критерии, по которым может быть поставлен диагноз сепсиса [9]:

1. Бактериемия — присутствие различных бактерий в крови. Термин «септицемия» должен быть исключен из рутинного употребления как нечеткий, двусмысленный.

2. Синдром системной воспалительной реакции — системная воспалительная реакция на различные повреждающие воздействия. Проявляется двумя или более признаками:

- температура выше 38 °C или ниже 36 °C;
- частота сердечных сокращений больше 90 в 1 мин;
- частота дыхания больше 20 в 1 мин или PaCO_2 меньше 32 мм Hg;
- лейкоцитоз больше 12 000 кл/мл, меньше 4000 кл/мл или больше 10% незрелых (палочкоядерных) форм.

3. Сепсис — системная реакция на инфицирование. Для диагноза сепсиса необходимо присутствие признаков ССВР + наличие инфекционного очага.

4. Тяжелый сепсис — сепсис, сопровождающийся нарушением функции органов, гипоперфузией или гипотензией. Гипоперфузия или нарушение перфузии могут (необязательно) включать лактацидоз, олигурию или острое расстройство сознания.

5. Септический шок — сепсис с гипотензией и нарушениями перфузии, несмотря на адекватное возмещение объема жидкости, которые могут (необязательно) включать лактацидоз, олигурию или острое расстройство сознания. У больных, получающих инотропы или

Systemic inflammation reaction is a universal mechanism of sepsis development [10, 25]. As concerns bacteremia, according to the present concept, it is in no way synonymous to sepsis and is found in 50% of the cases only [3, 18, 23]. It is presently established that infection is not a direct cause of organ failure in septic patients. Sepsis is caused by systemic inflammation reaction of the body involving infection-induced release of endogenous molecules affecting visceral endothelium. In the normal body these molecules contribute to adaptation processes [8-10].

There are a number of pathological conditions that may lead to sepsis-like physiological lesions: pancreatitis, fat embolism, shock, ischemia, traumas [9, 10, 22].

The ACCP/SCCM Consensus Conference adopted the following definitions and quantitative parameters to be used as criteria in diagnosis of sepsis [9].

1. Bacteremia is the presence of viable bacteria in the circulating blood.

The term "septicemia" should be excluded from the routine use as unclear and ambiguous.

2. Systemic inflammation reaction syndrome is systemic inflammation reaction to various damaging actions. It has two or more signs, such as:

- body temperature above 38°C or below 36°C;
- heart rate more than 90 beats per min;
- respiration rate more than 20 per minute or PaCO_2 < 32 mm Hg;
- leukocyte count more than 12.000 per ml, or less than 4.000 per ml or more than 10% of immature (band) forms.

3. Sepsis is a systemic reaction to infection. The diagnosis of sepsis is made if the SIRS signs + an infection focus are present.

4. Severe sepsis is sepsis accompanied by organ failure, hypoperfusion or hypotension. Hypoperfusion or perfusion impairment may (or may not) include lactacidosis, oliguria or acute consciousness disturbance.

5. Septic shock is sepsis with hypotension and perfusion impairment in spite of adequate liquid compensation which may (or may not) include lactacidosis, oliguria or acute consciousness disturbance. Patients treated with inotropics or vasopressors may have no hypotension by the time of perfusion impairment onset.

6. Multiple organ failure is organic insufficiency in patients with acute disease requiring active therapy to maintain homeostasis.

It should be emphasized that the SIRS is a universal notion. If caused by infection it is equal to sepsis, the infection being diagnosed by clinical findings and patient's history. Verified bacteremia is encountered much less frequently: isolation of the pathogen is successful in 20-50% of septic patients only [3, 18, 23]. Rates of gram-positive and gram-negative sepsis are compatible in different health care centers [2, 10, 14].

As concerns MOF, there are different definitions of the term [4]. We keep to the definition proposed by K. Hillman and G. Bishop [21] who define the MOF as a process requiring certain time to develop. This time is needed for a trigger (sepsis, multiple trauma,

вазопрессоры, может не быть гипотензии к моменту регистрации расстройств перфузии.

6. Синдром полиорганной недостаточности — расстройства функции органов у остро заболевшего пациента, при которых гомеостаз невозможно поддерживать без активной терапии.

Следует обратить внимание на то, что ССВР — это универсальное понятие. В тех случаях, когда причина его развития — инфекция, оно тождественно сепсису, при этом, как правило, инфекционный процесс диагностируют на основании клинических и анамнестических критериев. Доказанная бактериемия встречается значительно реже — возбудитель из крови удается высеять, по разным данным, не более чем в 20–50% случаев сепсиса [3, 18, 23]. Создается впечатление, что в различных лечебных учреждениях отмечается примерно равная частота случаев грамположительного и грамотрицательного сепсиса [2, 10, 14].

Что касается синдрома ПОН, то существуют различные его толкования [4]. Мы придерживаемся концепции ПОН, предложенной К. Hillman и J. Bishop [21], суть которой наиболее соответствует нашим представлениям: «ПОН — это процесс, для развития которого требуется определенное время. Оно необходимо для возникновения пускового фактора (сепсиса, множественной травмы, тяжелых ожогов, обширного хирургического вмешательства или шока) и развития ответной реакции организма на него. Термин «полиорганная недостаточность» может означать частичное расстройство функции того или иного органа и необязательно полное прекращение его деятельности. Выраженность расстройства функции некоторых органов трудно поддается количественному подсчету, и поэтому степень поражения может оказаться недооцененной».

Большая доля случаев сепсиса приходится на послеоперационных пациентов. Использование иммуносупрессоров, таких, как кортикостероидные препараты и иммунодепрессанты, химиотерапия, лучевая терапия, повышает частоту случаев сепсиса. К развитию сепсиса могут привести различные ситуации. Инвазивные процедуры (катетеризации, зондирования и т. п.) — частая причина сепсиса [14, 18, 22].

Развитие ССВР управляется рядом эндогенных молекул, действие и взаимодействие которых выливается в сложный патологический процесс с механизмом обратной связи и каскадом явлений, действующих по типу порочного круга. Полагают [10, 13], что опухоленекротический фактор (ТНФ) является одним из пусковых медиаторов септического процесса. При его введении развивается синдром, напоминающий сепсис. Описано много медиаторов ССВР: интерлейкины-1, 6 и 8, система комплемента и коагуляционный каскад, лейкотриены, простагландины и тромбоксан А₂. Придают большое значение роли фактора, активирующего тромбоциты (ФАТ). Медиаторы сепсиса способны взаимодействовать, вызывая освобождение, активацию или инактивацию друг друга [13]. Истинная роль медиаторов ССВР остается пока предметом уточнения и изучения.

Клинически важно, что повреждение легких при ССВР и сепсисе развивается часто и они поражаются

severe burn, wide surgery or shock) to arise and a response to this factor to occur. Degree of organ failure is difficult to measure and therefore this degree may be underestimated [21].

Sepsis is a frequent event in postoperative patients. The use of immunosuppressors such as corticosteroids and immunodepressants, chemotherapy, radiotherapy increase its occurrence. Various conditions may lead to sepsis. Invasive procedures (catheterization, probing etc.) are a frequent cause of this condition [14, 18, 22].

SIRS is controlled by some endogenous molecules that act and interact to make up a complex pathological process implicating a feed-back and a cascade of events occurring as a sort of vicious circle. Tumor necrosis factor (TNF) is thought [10, 13] to be a sepsis trigger mediator. Its administration results in a sepsis-like syndrome. There are several SIRS mediators such as interleukins-1, 6 and 8, complement system and coagulation cascade, leukotrienes, prostaglandins and thromboxane A₂. Platelet activating factor (PAF) makes a great contribution to the process. The sepsis mediators can interact to induce release, activation or inactivation of each other [13]. The true role of the SIRS mediators is still to be discovered.

Lung affection due to SIRS and sepsis is of much clinical importance as it is found in a large number of cases, lungs being the first organ damaged [10, 19]. Endothelial damage is the primary cause of lung failure. It increases vascular permeability. Activated neutrophils adhere to endothelial surface to induce release of sepsis mediators. The aggregated neutrophils form microplugs and induce septic shock directly enhancing vasodilatation and permeability. Water and dissolved substances penetrate into tissues through the damaged epithelium, lung dysfunction develops [10].

The risk of MOF increases with extent of the epithelial damage. The following sequence of organs demonstrating dysfunction is most typical: lungs - liver - kidneys. Each organ with compromised function makes its own contribution to stress in other body systems [10, 18, 21, 23, 24].

Sepsis diagnosis is based on quantitative criteria and definitions adopted by the ACCP/SCCM Consensus Conference (see above). The following considerations are of importance:

- fever is a key factor of sepsis diagnosis. Hypothermia is a rather rare SIRS manifestation in septic patients and is found mainly in elderly patients with impaired temperature regulation [17];

- hyperventilation with respiratory alkalosis and respiratory muscle fatigue [12] may be an early sign of sepsis;

- cardiovascular septic signs are not clearly-cut. Decreased total peripheral vascular resistance (TPVR) and increased ejection fraction with arterial hypotension may be found at an early stage. The cardiac ejection may reduce with time. The TPVR may remain decreased or vice versa may increase, the hypotension remaining [10,12,18,21,23,24];

- nitrogenemia or oliguria in renal involvement [11, 19], increased serum bilirubin in liver dysfunction [15, 16]

первыми из органов [10, 19]. Первичная причина дисфункции легких — повреждение эндотелия. Возрастает проницаемость кровеносных сосудов. Активированные нейтрофилы прилипают к поверхности эндотелия, вызывая освобождение указанных медиаторов. Агрегаты нейтрофилов способны также образовывать микроэмболы и провоцировать развитие шока, непосредственно увеличивая капиллярную вазодилатацию и проницаемость. Вода и растворенные вещества проникают через поврежденный эндотелий в ткани, нарушается функция легких [10].

По мере того как повреждение эндотелия захватывает ткани, увеличивается вероятность развития ПОН. Чаще всего наблюдается следующая последовательность развития дисфункции органов: за дисфункцией легких следует расстройство функции печени, а затем почек. В последующем каждый орган, функция которого нарушается, вносит свою долю стрессорного воздействия на остальные системы организма [10, 18, 21, 23, 24].

Подход к диагностике сепсиса основывается на количественных критериях и определениях, принятых Согласительной конференцией АССP/SCCM (см. выше). Необходимо учитывать следующее:

— лихорадка — ключевой индикатор в диагнозе сепсиса. Гипотермия, иногда наблюдаемая при сепсисе, сравнительно редкое проявление ССВР и чаще всего возникает у пожилых людей с нарушенной терморегуляцией [17];

— одним из ранних признаков сепсиса может быть гипервентиляция с развитием респираторного алкалоза и утомлением дыхательной мускулатуры [12];

— проявления сепсиса со стороны сердечно-сосудистой системы могут быть нечеткими. В ранней стадии обычно наблюдается снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и увеличение сердечного выброса с развитием артериальной гипотензии. Позже сердечный выброс может снижаться. Что касается ОПСС, то оно может оставаться сниженным либо, наоборот, нарастать, причем гипотензия сохраняется [10, 12, 18, 21, 23, 24];

— на развитие ПОН указывают такие симптомы, как азотемия или олигурия при вовлечении в процесс почек [11, 19], нарастание сывороточного билирубина при нарушении функции печени [15, 16] и диссеминированное внутрисосудистое свертывание при вовлечении в процесс системы коагуляции [19];

— энцефалопатия — частый признак развития сепсиса. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) проявляется дезориентацией, возбуждением или сомноленцией [18, 20, 21]. Нередко эти признаки сепсиса ошибочно принимают за алкогольный делирий или проявления церебрального атеросклероза.

Симптоматика сепсиса может значительно варьировать в зависимости от первичного заболевания и индивидуальности организма.

В данной работе обобщены результаты первого клинического исследования, выполненного в ОНЦ РАМН на методической основе, рекомендованной 2-й Международной конференцией по сепсису в отделениях интенсивной терапии (Маастрихт, 1995).

and disseminated intravascular coagulation in clotting system involvement [19] may be indicative of MOF;

- encephalopathy is a frequent sepsis sign. The CNS impairment manifests itself as disorientation, excitation or somnolence [18,20,21]. These sepsis signs are often mistaken for alcohol delirium or cerebral atherosclerosis symptoms.

Septic symptoms demonstrate a large variability depending upon the primary disease and individual patient's characteristics.

Results and Discussion. This paper summarizes results of the first clinical study performed at the CRC RAMS in accordance with methodological recommendations of the 2nd International Conference on sepsis at intensive care departments (Maastricht, 1995).

Forty seven adult patients undergoing surgery for cancer of different sites and postoperatively developing severe sepsis and MOF were managed at the Resuscitation Department of CRC RAMS during 1996. Surgery extent was ranging from transhepatic drain of the common bile duct to Lewis wide combined esophageal resection.

The patients with severe sepsis and MOF were stratified into two groups: group 1 (primary sepsis) consisted of 35 cases with sepsis resulting from purulent septic complications of surgery itself and the sepsis being the cause of MOF; group 2 (secondary sepsis) consisted of 12 patients in whom sepsis aggravated the course of MOF induced by another, non-septic condition.

Intense care mainly consisted of intravenous infusions, artificial lung ventilation (ALV) by up-to-date regimens (SIMV, EMMV, PRVC, PS and their combinations); inotropic support; potent antibacterial therapy with alteration of regimens after every 5-7 days; extracorporeal detoxification by apparatus plasmapheresis, arteriovenous and venovenous hemofiltration, hemodialysis and hemosorption.

Severe sepsis with MOF was a rather common (5%) event in the patients undergoing surgery for cancer. The condition as a rule occurred on day 3-5 after surgery.

However, sepsis was not the only cause of MOF. Acute pancreatitis (pancreonecrosis), mass blood loss, hypovolemic and cardiogenic shocks may also lead to MOF. These patients also developed sepsis as a result of secondary infection during intensive care activities which still more aggravated the disease course [1, 3]. As concerns MOF causes in these cases, the most common (50%) was a mass blood loss of 75 to 200% circulating blood volume (see the table).

The table summarizes sources of the severe sepsis. As seen the primary sepsis most frequently resulted from pneumonia (45.7%) and had a 56% lethality, suppurative abdominal conditions were the second common cause (22.9 and 25%, respectively). Pneumonia against the background of long-term ALV (58.3%) was the most common direct cause of the secondary sepsis.

A 65.7% fraction of the primary septic patients presented with involvement of 4-6 organ systems and a 47.8% lethality. Respiratory and hemodynamic impairment was preponderating to reach 100% among death

В течение 1996 г. в отделении реанимации ОНЦ РАМН находились на лечении 47 взрослых пациентов, оперированных по поводу злокачественных опухолей различной локализации, у которых послеоперационный период осложнился тяжелым сепсисом в сочетании с ПОН. Объем операций варьировал от чреспеченочного дренирования общего желчного протока до расширенной комбинированной резекции пищевода, по Льюису.

Больных с тяжелым сепсисом и ПОН мы разделили на две группы: 1-я («первичный» сепсис) — 35 больных сепсисом, развившимся вследствие гнойно-септических осложнений самой операции, когда сепсис послужил причиной ПОН; 2-я («вторичный» сепсис) — 12 пациентов, у которых сепсис осложнял течение ПОН, вызванной критическими состояниями другого, несептического, происхождения.

Интенсивная терапия в основном состояла из внутривенных инфузий, искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с использованием современных режимов (SIMV, EMMV, PRVC, PS и их сочетаний); инотропной поддержки; мощных, меняющихся каждые 5—7 дней сочетаний антибактериальных средств; экстракорпоральной детоксикации в виде аппаратного плазмафереза, артериовенозной и веновенозной гемофильтрации, гемодиализа и гемосорбции.

Среди больных, оперированных по поводу злокачественных опухолей, случаи тяжелого сепсиса с ПОН нередки (5%). Осложнение возникает чаще всего на 3—5-е сутки после операции.

Однако не только сепсис оказывается причиной развития ПОН. Причинами ее были также: острый панкреатит (панкреонекроз), массивная кровопотеря, гиповолемический и кардиогенный шок. У этих больных также развивался сепсис, но он возникал вследствие вторичного инфицирования, в процессе проведения интенсивной терапии, еще больше осложняя течение заболевания [1, 3]. Что касается причин ПОН у этих больных, то на первом месте (50%) была массивная кровопотеря, составлявшая от 75 до 200% объема циркулирующей крови (см. таблицу).

Источники тяжелого сепсиса также указаны в таблице, из которой следует, что «первично» он чаще всего развивался вследствие пневмонии (45,7%), причем с 56% смертностью, а на втором месте оказались нагноительные заболевания брюшной полости (22,9 и 25% соответственно). Непосредственным источником «вторичного» сепсиса также преимущественно (58,3%) служила пневмония на фоне длительной ИВЛ.

У 65,7% пациентов с «первичным» сепсисом были поражены 4—6 органов систем с летальностью 47,8%. Доминировали респираторные и гемодинамические расстройства, причем они составляли 100% среди умерших, у которых также очень часто (85%) наблюдали тяжелые нарушения функции почек и ЦНС. Из выживших больных с «первичным» сепсисом у 55% отмечена дисфункция 4 и 5 и только у 14% — 2 органов систем.

Летальность больных с «вторичным» сепсисом была значительно ниже — 8,3% (умер 1 больной), несмотря на то что у 11 из 12 человек в патологический процесс были вовлечены от 4 до 7 органов систем. Так же,

Таблица

Table

Виды осложнений, приведших к развитию тяжелого сепсиса и полиорганной недостаточности
Complications resulting in severe sepsis and MOF

Вид осложнений	«Первичный» сепсис	«Вторичный» сепсис
Пневмония / Pneumonia	16 (9)	7
Разлитой перитонит, абсцессы брюшной полости Diffuse peritonitis, abdominal abscess	8 (2)	4
Несостоятельность культи бронха, эмпиема плевры Bronchial stump failure, pleural empyema	3 (1)	
Тромбофлебит / Thrombophlebitis	2	1
Распад опухоли / Tumor decay	2 (1)	
Нагноение операционной раны Surgical wound suppuration	2	
Пиелонефрит / Pyelonephritis	1	
Гнойный холангит Purulent cholangitis	1	
Кровотечение, гиповолемический шок Bleeding, hypovolemic shock		6 (1)
Панкреонекроз / Pancreonecrosis		2
Острая сердечная недостаточность Acute heart failure		2
Постреанимационный синдром Postreanimation syndrome		1
Термический ожог дыхательных путей Thermal inhalation burn		1
Всего больных... Total 47 patients of whom...	35	12
Из них умерли... Of whom died...	13 (37%)	1 (8,3%)
Complication type	Primary sepsis (deaths)	Secondary sepsis (deaths)

Примечание. В скобках — число умерших.
 Note. In parentheses — number of the dead.

cases who also developed severe renal and CNS dysfunction. Of the survivors with primary sepsis 55% had dysfunction of 4 and 5 organs, and only 14% presented with 2 organ dysfunction.

Lethality in the secondary septic patients was only 8,3% (1 patient died) in spite of the fact that 4 to 7 organic systems were involved in 11 of the 12 cases. Like in group 1 respiratory and circulatory systems were mainly affected.

There was no considerable difference in pathogens between the groups. As a rule these were gram-negative microbial associations (*Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*) or their combinations with gram-positive organisms mainly represented by *Enterococcus*. Rate of pathogen verification was 20%.

The pathogens were mainly sensitive to reserve antibiotics. Third generation cephalosporins appeared most effective. Monotherapy was administered only if really needed. As a rule therapy regimens were changed 3-4

как и в предыдущей группе, в патологический процесс были вовлечены прежде всего системы дыхания и кровообращения.

Существенной разницы в спектре возбудителей в группах больных не выявлено. Как правило, это были микробные ассоциации грамотрицательной аэробной флоры (*Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*) либо комбинации с грамположительными возбудителями, среди которых доминировал *Enterococcus*. Возбудители в посевах крови верифицированы в 20% наблюдений.

Микроорганизмы оказались чувствительными в основном к антибиотикам резерва. Наиболее надежными зарекомендовали себя цефалоспорины третьего поколения, современные аминогликозиды, фторхинолоны и карбопенемы. К монотерапии прибегали только в вынужденных ситуациях. Как правило, в процессе лечения приходилось 3–4 раза и чаще менять курсы антибактериальной терапии. Большое значение придавали раннему назначению современных противогрибковых препаратов. Хороший эффект наблюдали от дополнения антибактериальной терапии иммуноглобулинами и гипериммунной плазмой.

Большая часть рассматриваемого контингента — это больные после радикальных и паллиативных расширенных и комбинированных вмешательств на органах брюшной полости, которым обширные и травматичные операции выполняли при далеко зашедших распространенных формах опухолевого процесса.

Хронический перифокальный воспалительный процесс характерен для течения злокачественных опухолей, не говоря уже о случаях распада и вторичного нагноения окружающих тканей, и может рассматриваться как один из факторов риска развития сепсиса.

В течение последних 10–15 лет совершенствование хирургической техники, достижения анестезиологии и реаниматологии привели к увеличению объема хирургических вмешательств, их усложнению. Предоперационная химио- и лучевая терапия также способствует расширению возможностей хирургического лечения онкологических больных. Практически сведены к минимуму функциональные противопоказания к хирургическим вмешательствам. В итоге систематически выполняются высокотравматичные «агрессивные» операции у ослабленных больных с выраженной иммуносупрессией. В основе последней лежат расстройства иммунитета, типичные для онкологических больных, последствия противоопухолевого лечения, массивной хирургической травмы и анестезии, кровопотери на фоне резко сниженных функциональных резервов [8]. Следствием этого служит учащение и утяжеление случаев развития системной воспалительной реакции, сепсиса и ПОН у оперированных онкологических больных.

Выводы

1. Проблема сепсиса и ПОН у онкологических больных сложна, специфична и чрезвычайно актуальна. Необходимы глубокие исследования на основе современных представлений о его патогенезе с использованием единой классификации и терминологии.

2. Оперативные вмешательства у онкологических больных достаточно часто осложняются развитием тяжелого сепсиса и ПОН. Последняя чаще возникает вследствие сепсиса, но может осложнить течение других

times. Much attention was paid to early start of antifungal therapy. Supplementary immunoglobulin and hyperimmune plasma therapy increased the treatment effect.

This study was mainly performed in patients undergoing radical and palliative wide and combined surgical procedures for advanced cancer.

Chronic perifocal inflammation is characteristic of cancer (let alone decay and secondary suppuration of adjacent tissues) and may be considered a risk factor of sepsis.

The advance in surgery, anesthesiology and resuscitation techniques over the last 10–15 years led to performance of wider and more sophisticated surgery. Preoperative chemo- and radiotherapy also contributed to the surgery potential. Functional contraindications to surgery are reduced to minimum. As a result highly traumatic, aggressive procedures are commonly carried out in weak patients with marked immunosuppression due to anticancer treatment, massive surgical trauma and anesthesia, blood loss against the background of significantly reduced functional reserves [8]. This results in more frequent and severe systemic inflammation, sepsis and MOF in cancer patients undergoing surgery.

Conclusions

1. Sepsis and MOF in cancer patients is a complicated, specific and urgent problem. Profound study is needed on the basis of to-day concepts of sepsis pathogenesis in terms of a common classification.

2. Surgical procedures in cancer patients are rather frequently aggravated by severe sepsis and MOF. The latter most commonly occurs as a result of sepsis and may aggravate the course of other critical conditions involving nosocomial infections and secondary sepsis.

3. Pneumonia and suppurative abdominal lesions are most common causes of severe primary sepsis. Hospital pneumonia against the background of long-term ALV is the main cause of secondary sepsis.

4. The primary and secondary septic patients presented with compatible disease severity. However, though a larger number of organs were involved in the secondary sepsis, this group presented with a lower lethality (8.3% vs 47.8%). The reason may be more severe course of the sepsis-induced MOF.

критических состояний, в процессе лечения которых возможно присоединение госпитальной инфекции и развитие «вторичного» сепсиса.

3. Источниками «первичного» тяжелого сепсиса чаще всего были пневмонии и нагноительные заболевания брюшной полости. Непосредственным источником «вторичного» сепсиса преимущественно служила госпитальная пневмония, развивавшаяся при длительной ИВЛ.

4. Тяжесть состояния больных с «первичным» и «вторичным» сепсисом сравнима. Однако большее число пораженных органов при «вторичном» сепсисе сопровождалось меньшей летальностью (8,3 против 47,8%). Причина может заключаться в более тяжелом течении ПОН, вызванной сепсисом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Боровик А. В., Руднов В. А. // Вестн. интенс. тер. — 1996. — № 2—3. — С. 29—33.
2. Венцел Р. П. // Внутрибольничная инфекция. — М., 1990.
3. Гельфанд Б. Р., Гологорский В. А., Алексеева Е. А. // Вестн. интенс. тер. — 1992. — № 1. — С. 52—57.
4. Лебедева Р. Н., Подуторнова Т. В. // Анест. и реаниматол. — 1995. — № 2. — С. 83—88.
5. Макарова Н. П., Копичева И. Н. // Там же. — № 6. — С. 4—8.
6. Bihari D., Semple S. J. // Med. int. — 1987. — Vol. 2. — P. 1586—1590.
7. Bone R. C. // Crit. Care Med. — 1991. — Vol. 19. — P. 973—976.
8. Bone R. C. // Ann. int. Med. — 1991. — Vol. 115. — P. 457—469.
9. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B. et al. // Chest. — 1992. — Vol. 101, N 6. — P. 1644—1655.
10. Bone R. C. // Sepsis and septic shock /Ed. F. Hoffman. — Basel, 1992.
11. Cameron J. S. // Int. Care Med. — 1986. — Vol. 12. — P. 64—71.
12. Cerra F. // Surgery. — 1987. — Vol. 101. — P. 1—14.
13. Cotran R. S., Pober J. S. // J. Am. Soc. Nephrol. — 1990. — Vol. 1. — P. 225—235.
14. Dixon R. E. (Ed.) // Amer. J. Med. — 1981. — Vol. 70. — P. 733—736.
15. Franson T. R., Hierholzer W. J., LaBrecque D. R. // Rev. infect. Dis. — 1985. — Vol. 7. — P. 1—9.
16. Gimson A. E. // Int. Care Med. — 1987. — Vol. 13. — P. 162—166.
17. Gleckman R., Hilbert D. // J. A. M. A. — 1982. — Vol. 248. — P. 1478—1481.
18. Hall J. B., Schmidt G. A., Wood L. D. (Eds) // Principles of critical care. — New York, 1993. — P. 110—119.
19. Harris R. L., Musher D. M., Bloom K. et al. // Arch. int. Med. — 1987. — Vol. 147. — P. 1895—1906.
20. Hasselgran P. O., Fischer J. E. // Int. Care Med. — 1986. — Vol. 12. — P. 13—16.
21. Hillman K., Bishop G. // Clinical intensive care. Cambridge University Press, 1996. — P. 135—140.
22. Mainous M. R., Deitch E. A. // J. int. Care Med. — 1992. — Vol. 7. — P. 101—108.
23. Marino P. // The ICU book. — Philadelphia, 1991. — P. 176.
24. Pinsky M. R., Matuschak G. M. // Crit. Care Clin. — Vol. 5. — P. 195—210.
25. Williams J. G., Maier R. V. // J. int. Care Med. — 1992. — Vol. 7. — P. 53—66.

Поступила 21.01.97 / Submitted 21.01.97

© Коллектив авторов, 1998
УДК 616-006.81-085.28

М. Р. Личиницер, Л. Ю. Дедерер, Т. А. Нахалова,
Л. Б. Горбачева

АКТИВНОСТЬ О⁶-АЛКИЛГУАНИН ДНК-АЛКИЛТРАНСФЕРАЗЫ В ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ЭФФЕКТ КОМБИНАЦИИ «ДАКАРБАЗИН, НИДРАН, ЦИСПЛАТИН»*

НИИ клинической онкологии, Институт биохимической физики
РАН, Москва

Резистентность опухолей к цитотоксическому действию противоопухолевых препаратов из класса N-алкил-N-нитрозомочевин (АНМ) на молекулярном уровне определяется активностью О⁶-алкилгуанин ДНК-алкилтрансферазы (АГТ). АГТ переносит алкильные группы с О⁶-метилгуанина в составе ДНК на свой собственный цистеиновый остаток, выполняя функцию акцепторного белка в необратимой реакции переноса [1, 2]. Эффективность различных цитостатических лекарств из класса АНМ (BCNU, CCNU, ACNU, фотемустин и др.) обусловлена уровнем АГТ в опухолях: высокий уровень определяет устойчивость, а низкий — чувствительность к этим лекарствам [9, 12]. В экспериментах *in vitro* и с опухолями человека, трансплантированными бестимусным мышам, было показано, что полная или частичная регрессия опухоли достигается только при низкой активности АГТ [7]. Низкий уровень АГТ редко обнаруживается в опухолях человека.

* Работа поддержана грантом Государственной научно-технической программы России «Национальные приоритеты в медицине и здравоохранении».

М. Р. Lichinitser, L. Yu. Dederer, T. A. Nakhalova,
L. B. Gorbacheva

О⁶-ALKYLGUANIN DNA-ALKYLTRANSFERASE ACTIVITY IN PERIPHERAL LYMPHOCYTES FROM PATIENTS WITH DISSEMINATED CUTANEOUS MELANOMA AND ANTITUMOR EFFECT OF DACARBASINE, NIDRAN, CISPLATIN COMBINATION

Research Institute of Clinical Oncology; Institute of Biochemical
Physics, RAS, Moscow

Tumor resistance to N-alkyl-N-nitrosourea (ANU) drugs can be measured at molecular level by activity of О⁶-alkylguanine DNA-alkyltransferase (AGT). The AGT transfers alkyl groups from DNA О⁶-methylguanine onto its own cysteine residual thus functioning as an acceptor protein in irreversible transfer reaction [1, 2]. Effect of cytostatics from the ANU class (BCNU, CCNU, ACNU, etc.) depends on tumor AGT content: tumors with high AGT content are resistant and those with low enzyme content are responsive to these drugs [9, 12]. Experiments *in vitro* on human tumors transplanted to athymic mice demonstrated that complete or partial response may be achieved only in tumors with low AGT activity [7]. Human tumors rarely have low AGT levels. Analysis of tumors from 74 patients failed to discover AGT activity in 6 specimens only (1/24 small-cell lung carcinoma, 3/5 esophageal carcinoma, 1/5 colonic carcinoma, 1/14 brain tumors) [4, 13].

* The study was supported by the Russian State Science and Technology Program "National Priorities in Medicine and Health Care".